

特開平8-109124

(43) 公開日 平成8年(1996)4月30日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/28		Z		
47/38		D		

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平6-280160	(71) 出願人	000002060 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)11月15日	(72) 発明者	丸山 直亮 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の 1 信越化学工業株式会社合成技術研究所 内
(31) 優先権主張番号	特願平6-195468	(72) 発明者	小久保 宏哉 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の 1 信越化学工業株式会社合成技術研究所 内
(32) 優先日	平6(1994)8月19日	(74) 代理人	弁理士 小宮 良雄
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形製剤コーティング用粉末の製造方法

(57) 【要約】

【目的】 耐酸性、造膜性に優れたコーティング液になる固形製剤コーティング用粉末の製造方法を提供する。

【構成】 少なくとも水と任意の割合で混合できる有機溶剤を含んでいる溶媒に、セルロース系ポリマーを溶解しポリマー溶液とする。ポリマー溶液と水とを混合した後に有機溶剤を除去してセルロース系ポリマーの平均粒子径が1 μm以下となった濃縮液にアニオン性界面活性剤を添加する。吸気温度110℃以下、排気温度65℃以下で噴霧乾燥して固形製剤コーティング用粉末を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水不溶性セルロース系ポリマーを、少なくとも水と任意の割合で混合できる有機溶剤を含んでおり、水もしくは水と任意に混合できない有機溶剤を付加的に含んでいても差し支えない溶媒に溶解してポリマー溶液とし、該ポリマー溶液と水とを混合した後に有機溶剤を除去して該セルロース系ポリマーの平均粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下となった濃縮液にアニオン性界面活性剤を添加し、吸気温度 110°C 以下、排気温度 65°C 以下で噴霧乾燥することを特徴とする固形製剤コーティング用粉末の製造方法。

【請求項2】 前記セルロース系ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルセルロースより選ばれた少なくとも1種類であることを特徴とする請求項1に記載の固形製剤コーティング用粉末の製造方法。

【請求項3】 前記水と任意の割合で混合できる有機溶剤がメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトンおよびメチルエチルケトンから選ばれた少なくとも1種類であり、前記溶媒中で水の比率が60重量%以下であり、前記ポリマー溶液のポリマー濃度が10重量%以下であり、前記ポリマー溶液と混合する水の量がポリマー溶液に対して80重量%以上であり、前記濃縮液に添加するアニオン性界面活性剤の添加量が濃縮液中のセルロース系ポリマーに対して2～20重量%であることを特徴とする請求項1または2に記載の固形製剤コーティング用粉末の製造方法。

【請求項4】 前記アニオン性界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムおよび/またはジオクチルソジウムスルホサクシネートからなることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の固形製剤コーティング用粉末の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、固形製剤をコーティングするコーティング用粉末の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】固形製剤には、その目的に応じて各種の基剤がコーティングされる。腸溶被膜を施した腸溶性は、酸に弱い薬物を胃酸から保護するとともに、胃壁に刺激や傷害を与える薬物から胃粘膜を保護し、腸に至ってから溶解して薬理作用を発揮する。また、不溶性被膜を施した徐放製剤は、薬物の放出性を制御し、持続的に薬効を発揮する。コーティング基剤のひとつに、セルロース系ポリマーがある。水不溶性セルロース系ポリマーには、腸溶性の基剤として例えばセルロースアセテート

フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロースが挙げられる。また、徐放性の基剤として例えばエチルセルロースが挙げられる。これらのポリマーは有機溶剤に溶解したり、水性ラテックスまたは水分散液としてコーティング処理に使用される。近年、有機溶剤の使用が環境問題から規制される方向にあり、コーティング処理は水系で行うことが普及しつつある。

【0003】水系コーティング処理については多くの技術が公知となっている。セルロース系ポリマーを水に分散するには、ポリマーとともに塩類を添加するかポリマーのカルボキシ基を中和する方法と、ポリマーを微粒子にして水中に分散する方法とがある。

【0004】前者の方法については、特公昭61-56221号公報にセルロースアセテートフタレートを乳化し、次いで凝集防止剤としてリン酸塩を添加してスプレーライすることで水に再分散するポリマー粉末を得る方法が記載されている。エチルセルロース、セルロースアセテートフタレートの乳化は米国特許4177177号明細書に記載されている方法で行う。特開昭56-30913号公報には、セルロースアセテートフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートをアンモニアで中和した水溶液としてコーティングに用いる方法が記載されている。特開昭58-135807号公報には、セルロースアセテートフタレートをヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートとアルカリにより中和して溶解した後、カルボン酸を添加する方法が記載されている。これらの方法では、何れも固形製剤のコーティング被膜中にカルボン酸のアルカリ塩またはアンモニウム塩が残留するため、固形製剤は吸湿性が高くなり、品質が安定しなかった。

【0005】後者の方法については、特公昭56-12614号公報に、平均粒子径 $1.0\mu\text{m}$ 以下のセルロース系ポリマーを、ゲル化剤（可塑剤）が含まれている沸点 100°C 以上の水中に分散させる方法が記載されている。特公昭57-53329号公報、特公昭58-55125号公報には、ゲル化剤としてトリアセチンまたはクエン酸トリエチルを使用することが記載されている。しかしながら、これらの分散液をコーティングに使用するときはポリマーを機械によって粉砕するため、その粒子径が $1\mu\text{m}$ 以上となってしまう。 $1\mu\text{m}$ 以上の粒子径では多量の可塑剤が必用となるため、温度上昇によりポリマーが軟化し分散液中に凝集沈殿してしまう。さらにコーティング基剤であるセルロース系ポリマーの粒子径が大きいため造膜性が低下する。

【0006】特公平3-39490号公報には、乳化により水中のセルロース系ポリマーの粒子径を小さくしてセルロース水系コーティング技術の欠点を改善する方法が記載されている。この乳化は米国特許4177177号明細書に記載

載されている方法で行う。具体的には、セルロース系ポリマーを水不混和性の有機溶剤に溶かしてポリマー溶液を作製する。安定剤として炭素数8以上の炭化水素（セチルアルコール等）および界面活性剤をポリマー溶液に加え、このポリマー溶液を高圧ホモジナイザー等の特別な乳化機で処理して乳化機を得る。しかしながら、この方法では特別な乳化機が必要であり、しかも使用した溶剤を完全に除去することが困難であった。このように水性コーティング液の組成には、セルロース系ポリマー以外の成分、例えば安定剤、界面活性剤が含まれており、腸溶製剤の耐酸性、安定性を損ねることが多かった。

【0007】本発明者らにより、親水性の有機溶剤にセルロース系ポリマーを溶解してポリマー溶液とし、ポリマー溶液と水とを接触させることで自己乳化させ、その後、有機溶剤を除去して濃縮液とし、濃縮液にアニオン性界面活性剤を添加してコーティング用水性エマルジョンを作製することが試みられている。しかしながら、エステル型のポリマーは水中不分解剤で加水分解を起こしてしまい不安定であり、また、エマルジョンでは重量が増加し輸送が不便であった。このため水中に投入して速やかに分散し、固形製剤のコーティング液となる粉末の開発が待た望まれていた。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は前記の課題を解決するためなされたもので、耐酸性、造膜性に優れたコーティング液になる固形製剤コーティング用粉末の製造方法を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】前記の目的を達成するためになされた本発明の固形製剤コーティング用粉末の製造方法は、まず、セルロース系ポリマーを、少なくとも水と任意の割合で混合できる有機溶剤を含んでおり、水もしくは水と任意に混合できない有機溶剤を付加的に含んでも差し支えない溶媒に溶解してポリマー溶液とする。ポリマー溶液と水とを混合した後に有機溶剤を除去してセルロース系ポリマーの平均粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下になった濃縮液にアニオン性界面活性剤を添加する。吸気温度 10°C 以下、排気温度 65°C 以下で噴霧乾燥し、コーティング用粉末を得る。

【0010】セルロース系ポリマーは固形製剤をコーティングする基剤となる。セルロース系ポリマーには、腸溶性の基剤として例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロースが挙げられる。また、除放性の基剤として例えばエチルセルロースが挙げられる。これらのセルロース系ポリマーは単独で使用しても、混合して使用してもよい。

【0011】水と任意の割合で混合する有機溶剤には、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類が挙げられ、セルロース系ポリマーを溶解できる量で使用される。またこれらの有機溶剤は水との混合溶媒でも使用できる。混合溶媒中での水の比率は、混合溶媒に溶解させるセルロース系ポリマーの種類によっても異なるが60重量%以下が好ましい。60重量%以上では有機溶剤の割合が低くなり、後にポリマー溶液を水に投入するときに、自己乳化が行われない。さらに、少量の水非混合性の溶剤を少量使用するのは自由である。

【0012】ポリマー溶液は10重量%以下の濃度が好ましく、さらに好ましくは2～10重量%である。10重量%以上では粘性が高くなり過ぎるため $1\mu\text{m}$ 以下の微粒子に乳化できなくなる。2重量%以下では最終的に得られる水性コーティング液の濃度が低くなり過ぎるので、生産性が低下する。

【0013】ポリマー溶液と混合する水の量は、ポリマー溶液に対して80重量%以上であることが好ましく、さらに好ましくは80～150重量%である。80重量%以下では溶媒の分散が不十分で乳化が不完全となる。150重量%以上では最終的に得られる水性コーティング液の濃度が低くなり過ぎるので、生産性が低下する。

【0014】アニオン性界面活性剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム等のスルホン酸塩、ステアリン酸ナトリウム等の脂肪酸塩が挙げられ、特にラウリル硫酸ナトリウムが好ましい。その添加量はセルロース系ポリマーに対して2～20重量%、特に5～12重量%が好ましい。アニオン性界面活性剤の添加量がこの範囲の場合、最終的に得られるコーティング液の造膜性、すなわちコーティング性能が向上する。しかも、コーティング液の温度安定性も向上する。

【0015】アニオン性界面活性剤の添加量が2重量%より低い場合には粉末の再分散性が低くなり、20重量%より多い場合には界面活性剤が水溶性であるため形成されたコーティング膜の水の透過性が高くなり、耐酸性が損なわれる。

【0016】具体的な固形製剤コーティング用粉末の製造方法は以下の通りである。成分中に少なくとも水と任意の割合で混合できる有機溶剤を含んでいる溶媒に、セルロース系ポリマーを溶解してポリマー溶液とし、ポリマー溶液と所定の比率の水とを混合する。その間、通常の攪拌装置で緩やかに攪拌を続けられよく、攪拌の強度による影響はない。但し、ポリマー溶液を水相に混合させる場合は、その投入速度が遅いと水相の濃度が低いため十分な分散がされず、平均粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下のエマルジョンを得ることはできない。さらに常法に従って蒸留または減圧蒸留によりエマルジョンから有機溶剤を除去することで、濃縮液を得る。また有機溶剤除去を限外

濾過膜で行う方法もある。こうして得られた濃縮液を、アニオン性界面活性剤を添加した後に粉末化して、固形製剤のコーティング用粉末とする。

【0017】粉末化には噴霧乾燥機、ジェットドライヤーを用いる。他の乾燥機では、再分散性が良好な粉末を得ることができない。吸気温度が110℃以下好ましくは105℃以下、排気温度が65℃以下好ましくは60℃以下で乾燥を行う。吸気温度が110℃以上、排気温度が65℃以上になると、セルロース系ポリマーは、ポリマー同士で融着を起こし再分散しにくくなる。スプレー装置はミスト径が細くなり易い2流体ノズルが好ましい。

【0018】コーティング用粉末を水に投入することで得られる平均粒子径が1μm以下となるエマルジョンに、可塑剤を添加してコーティング液とする。可塑剤にはクエン酸トリエチル、トリアセチン、ジブチルフタレート、ジエチルフタレートが挙げられ、これらは単独で使用しても混合して使用してもよい。この中でも特にクエン酸トリエチルが好ましい。

【0019】コーティング処理は、コーティング液をコーティング装置によって固形製剤に噴射した後、液を乾燥させて膜を造ることで完了する。コーティング液に製剤学的に認められている薬物や添加剤、例えば可塑剤、着色料、顔料、粘着防止剤等を加えても差し支えない。可塑剤には、例えばクエン酸トリエチル、トリアセチンが挙げられる。これらは単独で使用しても混合して使用してもよい。コーティング装置には、例えば流動層コーティング装置、パンコーティング装置、通気式回転ドラム型コーティング装置が挙げられる。これらの装置で固形製剤にコーティング液を噴射した後、温風を送り込むと液中の水分が発散し、固形製剤をコーティングする皮膜が得られる。

【0020】
【発明の効果】吸気温度110℃以下、排気温度65℃以下で噴霧乾燥して得られたコーティング用粉末は、水に投入され平均粒子径が1μm以下に再分散し、安定性および造膜性が優れたエマルジョンとなる。このエマルジョンに可塑剤を添加したコーティング液で、薬剤をコーティングすると耐水性が優れた固形製剤を得ることができる。

【0021】

【実施例】以下、本発明の実施例を詳細に説明する。

【0022】実施例1

ヒドロキシプロピルセルロースフタレート (HP-55: 信越化学工業社製) 0.9 kg を、重量比である (エタノール) / (水) が 8/2 の混液 30 kg に溶解してポリマー溶液とした。回転数 100 rpm で攪拌しながら、ポリマー溶液に水 30 kg を投入して乳化を行った。得られたエマルジョンをエバポレーターにより減圧蒸留して溶媒を除去した後、限外濾過膜を用いて固

形分濃度 10 重量%まで濃縮を行った。濃縮液中のポリマーの平均粒子径は 0.3 μm になった。

【0023】この濃縮液にラウリル硫酸ナトリウム 90 g (HP-55 に対して 10 重量%) を添加し、噴霧乾燥機 (OC-16 大河原化工機 (株) 社製) により吸気温度 95℃、排気温度 60℃、液供給速度 5 g/min で粉末化を行った。得られた粉末は平均粒子径が 10 μm で流動性が優れたものであった。その粉末を水に再投入して分散させて得られたエマルジョン中の粉末の平均粒子径は 0.6 μm であった。

【0024】エマルジョンに実際のコーティングと同様に、可塑剤としてクエン酸トリエチルをポリマーに対して 15 重量% となるように添加し、ガラス板状にキャストしたところ、透明な連続フィルムが形成された。日本薬局方の崩壊試験方法が定める腸溶性試験に準じ、得られたフィルムが胃液によって壊れる量を溶出試験機で調査した。具体的には pH 1.2 の第一液 (人工胃液) を 37 度 (体温) に保ちながら、その中にフィルムを 2 時間浸漬しフィルムの状態を観察した。フィルムに全く変化は見られなかった。

【0025】実施例 2

ヒドロキシプロピルメチルアセテートサクシネート (AS-MF: 信越化学工業社製) 0.2 kg を、重量比である (エタノール) / (水) が 8/2 の混液 10 kg に溶解してポリマー溶液とした。回転数 100 rpm で攪拌しながら、ポリマー溶液に水 10 kg を投入して乳化を行った。得られたエマルジョンをエバポレーターにより減圧蒸留して溶媒を除去した後、限外濾過膜を用いて固形分濃度 10 重量%まで濃縮を行った。ポリマーの平均粒子径は 0.4 μm になった。

【0026】この濃縮液にラウリル硫酸ナトリウム 24 g (AS-MF に対して 12 重量%) を添加し、噴霧乾燥機 (Pulvis Mini Spray YAMAMOTO (株) 社製) により吸気温度 90℃、排気温度 55℃、液供給速度 5 g/min で粉末化を行った。得られた粉末は平均粒子径が 6 μm で流動性が優れたものであった。その粉末を水に再投入して分散させて得られたエマルジョン中の粉末の平均粒子径は 0.5 μm であった。

【0027】実施例 1 と同様の方法で透明な連続フィルムを作製した。日本薬局方の崩壊試験方法が定める腸溶性試験に準じ、得られたフィルムが胃液によって壊れる量を溶出試験機で調査した。フィルムに全く変化は見られなかった。

【0028】実施例 3

エチルセルロース (N-7-G: 信越化学工業社製) 0.05 kg をエタノール 4.95 kg に溶解してポリマー溶液を調製した。100 rpm で攪拌しながら 5 kg/秒の速度で水 20 kg を投入して乳化を行った。得られた乳化原液をエバポレーターにより減圧下に溶剤を除去後、限外濾過膜によりポリマー濃度 10% まで濃

縮を行った。

【0029】この濃縮液にラウリル硫酸ナトリウム5g（エチルセルローズに対して10重量%）を添加し、噴霧乾燥機（Pulvis Mini Spray YAMAMOTO（株）社製）により吸気温度95℃、排気温度45℃、液供給速度4g/minで粉末化を行った。得られた粉末は平均粒子径が6μmで流動性が優れたものであった。その粉末を水に再投入して分散させて得られたエマルジョン中の粉末の平均粒子径は0.7μmであった。

【0030】比較例1

実施例1と同様にヒドロキシプロピルメチルセルローズフタレート（HP-55）のエマルジョンを固形分濃度10重量%に濃縮した。この濃縮液9kgにラウリル硫酸ナトリウム90g（HP-55に対して10重量%）

を添加し、噴霧乾燥機で吸気温度120℃、排気温度60℃で粉末化を行った。粉末の平均粒子径は8μmであった。その粉末を水に投入すると、粉末は平均粒子径が4.2μmとなり、再分散されなかった。

【0031】比較例2

実施例1と同様にヒドロキシプロピルメチルセルローズフタレート（HP-55）のエマルジョンを固形分濃度10重量%に濃縮した。この濃縮液9kgにラウリル硫酸ナトリウム90g（HP-55に対して10重量%）を添加し、噴霧乾燥機で吸気温度100℃、排気温度70℃で粉末化を行った。粉末の平均粒子径は8μmであった。その粉末を水に投入すると粉末は平均粒子径が2.5μmとなり、再分散されなかった。

【手続補正書】

【提出日】平成6年12月15日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正内容】

【0023】この濃縮液にラウリル硫酸ナトリウム90

g（HP-55に対して10重量%）を添加し、噴霧乾燥機（OC-16 大河原化工機（株）社製）により吸気温度95℃、排気温度60℃、液供給速度5kg/hで粉末化を行った。得られた粉末は平均粒子径が10μmで流動性が優れたものであった。その粉末を水に再投入して分散させて得られたエマルジョン中の粉末の平均粒子径は0.6μmであった。

フロントページの続き

(72)発明者 中村 紳一郎

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の
1 信越化学工業株式会社社会成技術研究所
内

(72)発明者 武藤 泰明

東京都千代田区大手町二丁目6番1号 信
越化学工業株式会社内